

Quimioprevenção do Cancro da Próstata. Miragem ou Realidade

Luís Carlos Costa*

Artigo revisto por: Dr. Luís Ferraz**

* Interno Complementar de Urologia do 5º ano;
Serviço de Urologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia.

** Chefe de Serviço em Urologia;
Director do Serviço de Urologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

Resumo

O adenocarcinoma da próstata é o terceiro cancro mais frequente no homem, com um risco individual, ao longo da vida, estimado em cerca de 10%.

Trata-se duma doença com um elevado peso na saúde pública, de longa latência e em que factores ambientais têm um papel preponderante.

Todas estas características tornam-no num alvo apelativo para estratégias de prevenção.

A quimioprevenção do cancro da próstata consiste no uso de micronutrientes, fármacos ou agentes biológicos para impedir ou atrasar a carcinogénese.

Neste momento diversos agentes têm sido estudados e testados, alguns em ensaios clínicos de larga escala, com resultados bastante promissores.

Palavras-chave: cancro da próstata, quimioprevenção, prevenção, micronutrientes, fármacos, agentes biológicos.

Abstract

Prostate cancer is the third most common malignancy in men, with a lifetime risk estimated in around 10%.

It has a heavy burden on public health, has a long natural history and the environment has a role in its initiation and/or promotion.

Due to these characteristics, prostate cancer is an ideal candidate for prevention strategies.

Quimioprevention consists in the use of micronutrients, drugs or other biological agents to prevent or delay carcinogenesis.

At the present time several agents have been studied, some in large-scale clinical trials, with promising results.

Key-words: Prostate cancer, quimioprevention, prevention, selenium, 5-alfa reductase inhibitors, vitamin E, carotene, Vitamin D, non-steroidal anti-inflammatory drugs, phytoestrogens.

Introdução

O cancro da próstata é o terceiro cancro mais frequente no homem, em todo o mundo (Fraser e al, 2005), sendo o segundo mais frequente na Europa e E.U.A. (Hoenjet e al, 2005). Acarreta elevada morbidade e mortalidade. Calcula-se em cerca de 10% o risco de qualquer homem vir a sofrer desta doença durante a sua vida.

Nos E.U.A, em 2002, atingiu aproximadamente 189 000 homens, e foi responsável por cerca de 30 200 mortes (Jemal e al., 2002). Estima-se que em 2005, terão sido diagnosticados, nos E.U.A., 232 090 novos casos e terão morrido 30 350 homens.

É um tumor habitualmente indolente e com uma longa história natural. Não deve, no entanto, ser subestimado, uma vez que a sua marcha, inexorável, leva a que muitos homens sofram uma morte lenta e dolorosa.

Sabemos que, a par de factores genéticos intrínsecos, o meio ambiente, quer seja através de estilos de vida ou localização geográfica ou hábitos alimentar, tem um papel importante na iniciação, promoção e desenvolvimento da carcinogénese prostática. Tal é exemplificado com o aumento de risco entre os emigrantes japoneses, nos E.U.A.. Oriundos de um país onde o risco de sofrer um cancro da próstata clinicamente significativo é baixo, adquirem, no espaço de uma a duas gerações, um risco muito superior, atingindo cerca de 50% do risco da população nativa (Griffiths K e al, 1996). Outro exemplo, denunciando a influência androgénica na iniciação e/ou promoção desta doença, é inexistência deste tipo de cancro em homens congenitamente deficientes da enzima 5-alfa-redutase ou orquidectomizados antes da puberdade (Imperto-McGinley e tal, 1974; Wilding G, 1995).

Assim, tratando-se duma doença com um elevado peso na saúde pública, de longa latência e em que factores ambientais têm um papel preponderante, é um alvo naturalmente apelativo, e um candidato ideal, para medidas de prevenção.

A quimioprevenção do cancro da próstata é algo que tem sido estudado e falado há já diversas décadas. Consiste no uso de micronutrientes, de fármacos ou de outros agentes biológicos, para impedir ou atrasar a iniciação, a promoção, o desenvolvimento e até a progressão do cancro da próstata e dos seus precursores (displasia e neoplasia intraepitelial prostática).

Longe de ser uma utopia, é aceite em cancros como o da mama (com o uso do anti-estrogénico tamoxifeno) e o do cancro colo-rectal (com o uso de AINES).

Neste momento diversos agentes têm sido estudados e testados no cancro da próstata, alguns em ensaios clínicos de larga escala, com resultados bastante promissores.

Inibidores da 5-alfa-redutase

Sabemos que os androgéneos têm um papel essencial na embriogénese prostática e na iniciação, promoção e progressão do cancro da próstata.

A testosterona, produzida pelas células de Leydig, é convertida pela enzima intracelular 5-alfa-redutase, em dihidrotestosterona. Esta é cerca de 100 vezes mais potente que a testosterona. Juntas regulam o desenvolvimento e função da glândula prostática (Sexton e al, 2004).

A inibição da 5-alfa-redutase tornou-se uma atitude quimiopreventiva possível, uma vez que leva a regressão da hiperplasia prostática e inibe o crescimento prostático (Gormley e al, 1992).

Actualmente existem dois fármacos inibidores da 5-alfa-redutase. O Finasteride, um inibidor da isoenzima tipo I e o Dutasteride, inibidor das isoformas tipo I e 2.

Têm ambos um bom perfil de segurança, demonstrado em vários estudos, nomeadamente, no caso do Finasteride, em homens com HBP, no estudo PLESS (Proscar Long Term Efficacy and Safety Study) em que as taxas de impotência, diminuição da libido e distúrbios ejaculatórios foram semelhantes ao placebo (McConnell e al, 1998). Outros estudos, no entanto, apontam percentagens superiores ao placebo (Schulman e al, 2001; Roehrborn e al, 2002).

A relação entre cancro da próstata e o Finasteride esteve também presente no estudo PLESS, onde ocorreu uma diminuição da incidência de cancro da próstata entre os homens randomizados para tratamento versus os que receberam um placebo. Esta diminuição não foi, no entanto, estatisticamente significativa.

Após a realização de vários ensaios clínicos, com resultados mistos, o Southwest Oncology Group, sob a égide do National Cancer Institute, desenhou e iniciou o estudo PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) com o objectivo de determinar se o uso de Finasteride diminui a incidência de cancro da próstata. Tratou-se dum estudo prospectivo, duplamente cego, controlado com placebo, em que foram randomizados 18 881 homens, todos com mais de 55 anos, com um toque rectal normal e um PSA inferior a 3ng/dL.

O uso do Dutasteride, na prevenção do cancro da próstata, foi também sugerido em estudos direcciona-

dos para a HBP (ARIA 3001, 3002 e ARIB 3003) e está a ser estudado, especificamente, no ensaio REDUCE (Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events).

Os resultados finais do estudo PCPT foram publicados em 2004.

O estudo PCPT demonstrou uma redução de 24,8% da incidência de cancro da próstata nos homens que receberam Finasteride. Mostrou também, no entanto, um aumento da taxa de tumores de alto-grau (Gleason 8 a 10) nestes últimos (11,9% Vs 5% no braço placebo). Poder-se-ia, assim, concluir que o Finasteride previne o cancro da próstata mas favorece o desenvolvimento de graus mais elevados. Será esta última premissa verdadeira? Neste momento a dúvida persiste, existindo vários argumentos contra. O uso de Finasteride altera, de forma importante, a arquitectura tecidual prostática, levando a dificuldades na interpretação dos tecidos obtidos por biópsia. Por outro lado, dada a redução do volume prostático induzido pelo Finasteride, poderá ser um erro de amostragem, uma vez que os homens tratados tiveram, em média, uma amostragem relativa superior.

Em conclusão, embora o Finasteride seja um fármaco eficaz na quimioprevenção do cancro da próstata, persiste a sombra do aumento relativo da incidência de tumores de alto grau, o que impede a recomendação para o seu uso generalizado, até que mais estudos esclareçam esta questão.

Selénio

O Selénio é um mineral indispensável para o bom funcionamento da enzima glutatona-peroxidase, protegendo a célula de lesões oxidativas. Encontra-se em vários alimentos, nomeadamente na cebola, alhos, leveduras, carne e em vários vegetais. O seu consumo varia segundo as culturas e localizações geográficas, sendo abaixo do desejável na Europa (Rayman MP, 2005).

Pensa-se que o seu papel na quimioprevenção do cancro decorre das suas propriedades anti-oxidantes associadas a mecanismos inibitórios da proliferação celular e indutores da apoptose.

Tem sido largamente estudado neste campo, existindo inúmeros estudos com dados promissores.

A nível laboratorial, inibe linhas celulares de cancro da próstata. Estudos como o Health Professionals Follow-up Study (Yoshizawa et al, 1998), sugeriram uma associação entre níveis elevados de Selénio e uma redução do risco de cancro da próstata. Estudos prospectivos, alguns randomizados, sugeriram, também, uma redução do risco de morte por cancro, não só da

próstata mas também do fígado, colo-rectal e pulmão (Rayman MP, 2005). Existem também, no entanto, estudos prospectivos e randomizados que não demonstraram este benefício na prevenção do cancro da próstata (Chan et al, 2005).

Neste momento encontra-se em curso um estudo de fase III, patrocinado pelo National Cancer Institute (NCI) norte-americano, denominado SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial, Klein et al). Este é um ensaio prospectivo, randomizado, duplamente cego, desenhado para determinar se o Selénio e a Vitamina E reduzem o risco de cancro da próstata em cerca de 32 400 homens saudáveis. Estará concluído em 2012.

Vitamina E

Vitamina E é a denominação colectiva para um grupo de substâncias que engloba os tocoferóis e tocotrienóis. É uma vitamina lipossolúvel e, tal como o Selénio, é um elemento indispensável para a protecção celular do stress oxidativo, mantendo a integridade da membrana celular.

Pensa-se que o seu eventual papel na prevenção do cancro estará associado a esta protecção, podendo, igualmente, estimular o sistema imunitário, limitar a proliferação celular, ter um papel importante na reparação das membranas celulares e impedir a formação de mutagénicos (Hoenjet et al, 2005).

Tem sido largamente estudada em ensaios laboratoriais, epidemiológicos e prospectivos, alguns com resultados promissores quanto ao seu possível uso na quimioprevenção do cancro da próstata (Djavan et al, 2004; Klein et al, 2004).

Um estudo finlandês, denominado ATBC (Heinonen et al, 1998), investigou a suplementação de Vitamina E (na forma de alfa-tocoferol) em 29 000 homens fumadores, com uma redução de 32% da incidência de cancro da próstata.

Um ensaio epidemiológico, denominado "Smoking, plasma vitamins C, E, Retinol, and Carotene and fatal prostate cancer: seventeen-year follow-up of the prospective Basel Study" (Eichholzer et al, 1999), englobando 3000 homens, mostrou uma relação inversa entre níveis de Vitamina E e cancro da próstata nos homens fumadores.

Já o Health Professionals Follow-up Study (Yoshizawa et al, 1998), englobando 47780 homens mostrou que esta associação existia nos homens fumadores, estando, por outro lado, o risco de cancro da próstata aumentado nos restantes (risco relativo de 1,07).

Neste momento a Vitamina E é um dos micro-nutrientes mais promissores, aguardando-se mais estudos (nomeadamente o SELECT acima referido) e mais dados para se determinar se tem, realmente, um papel na quimioprevenção do cancro da próstata.

Caroteno

O caroteno engloba várias substâncias com propriedades anti-oxidantes. Os ensaios existentes sobre o seu uso têm sido discordantes, alguns, laboratoriais, mostrando inibição de linhas celulares de cancro da próstata (Kotake-Nara et al, 2001), outros mostrando ausência de benefício (Cook et al, 2000) e outros, ainda, mostrando um risco aumentado (Heinonen et al, 1998).

Actualmente apenas o licopeno, um dos carotenóides, persiste como motivo de interesse. Nos países ocidentais 85% do licopeno é ingerido através do tomate e derivados (Fraser et al, 2005).

Vários estudos têm demonstrado uma relação entre o seu consumo e a diminuição do risco de cancro da próstata (Sexton et al, 2004; Klein et al, 2004).

Actualmente, são necessários ensaios clínicos adicionais, randomizados e controlados, para se determinar o seu real valor.

Vitamina D

A maioria da Vitamina D é formada na pele, por conversão de 7-dehidrocolesterol, sob a acção da luz solar. Posteriormente a Vitamina D é submetida a hidroxilações adicionais no fígado e rins, transformando-se em Calcitriol (Vitamina D3 ou 1,25-dihidroxitamina D), o metabolito activo.

Vários estudos epidemiológicos mostraram uma associação entre baixos níveis de Vitamina D e cancro da próstata (Schwartz et al, 1990; Hanchette et al, 1992).

Por outro lado, outros estudos sugeriram uma associação entre consumo elevado de cálcio, sob a forma de lacticínios e um aumento do risco de cancro da próstata (Gao et al, 2005), eventualmente por uma redução de Calcitriol. Outros estudos, no entanto, não mostraram essa associação (Tavani et al, 2005).

Estudos laboratoriais, com linhas celulares de cancro da próstata, mostram que tem uma acção anti-proliferativa (Skowronski et al, 1993; Schwartz et al, 1994; Zhao et al, 1997) e promotora da diferenciação celular (Reichel, 1989).

Actualmente, o uso de Vitamina D na prevenção de cancro da próstata mantém-se motivo de investigação, estando por esclarecer o seu perfil de segurança (causa hipercalcémia, o que levou ao desenvolvimento de análogos menos calcémicos, também em investigação) e a sua eficácia.

Anti-inflamatórios não esteróides

São dos fármacos mais promissores no campo da quimioprevenção de cancro, tendo sido já estudados no cancro colo-rectal, da mama, do pulmão, da bexiga e da próstata.

O seu uso é, inclusive, já aceite na prevenção do cancro colo-rectal nos indivíduos portadores da polipose cólica familiar.

Actuam bloqueando a acção das enzimas ciclooxigenase e lipooxigenase, impedindo a conversão de ácido araquidónico em eicosanóides. Pensa-se que estes têm uma acção importante na carcinogénese, promovendo a proliferação celular, a neoangiogénese e a invasão de tecidos adjacentes, nomeadamente vasos sanguíneos, favorecendo, assim, a metastização (Lupulescu, 1996).

Estudos laboratoriais mostram que certos eicosanóides favorecem a sobrevivência, a invasividade e motilidade de linhas celulares de cancro da próstata (Gao et al, 1995; Tjandrawinata et al, 1997) e que a adição de AINES, pelo contrário, é deletéria (Tjandrawinata et al, 1997; Liu et al, 2000).

Estudos retrospectivos sugerem, igualmente, uma redução do risco de cancro da próstata entre consumidores regulares de AINES (Norris et al, 1998; Nelson et al, 2000; Roberts et al, 2000)

Neste momento o uso de AINES para a prevenção de cancro da próstata mantém-se investigacional, sendo objecto de ensaios randomizados em curso.

Fitoestrogéneos

Trata-se de compostos com propriedades estrogénicas, existentes na soja e cereais. São estrogénios fracos (cerca de 1000 vezes menos potentes que o estradiol) e pensa-se que previnem o cancro da próstata através da inibição da 5-alfa-redutase ou através da redução dos níveis séricos de Testosterona livre. Especula-se que actuem, igualmente, como anti-oxidantes, como inibidores da angiogénese e de enzimas celulares (como proteína-cinases e aromatasas) (Denis et al, 1999).

Estudos epidemiológicos, nomeadamente comparando a incidência de cancro da próstata nos países asiáticos (onde o consumo de soja é elevado), com o da dos países ocidentais, sugerem um factor protector, eventualmente alimentar (Denis et al, 1999).

Estudos laboratoriais mostram um efeito deletério de substâncias existentes na soja no crescimento de linhas celulares de cancro da próstata (Kyle et al, 1997).

São necessários estudos prospectivos adicionais neste campo.

Conclusão

Inúmeros outros produtos e substâncias, aqui não mencionados, encontram-se em investigação. São exemplos o tamoxifeno e análogos, os retinóides, inibidores de transferases proteicas, estatinas, chá verde, coenzima Q10 e ácido zoledrónico, entre outros.

Outro objecto de estudo na prevenção do cancro em geral, e no da próstata em particular, é o uso de várias destas substâncias conjugadas, aproveitando o sinergismo entre elas, com redução das suas doses individuais e, conseqüentemente, dos seus efeitos laterais. Um exemplo deste sinergismo é o uso de AINES e da Vitamina D em simultâneo, uma vez que os seus mecanismos de acção estão interligados.

A quimioprevenção do cancro da próstata adivinham-se num futuro breve mas não é, ainda, uma realidade.

Neste momento os fármacos mais estudados e promissores são o Finasteride, a Vitamina E e o Selénio. Quanto a estes dois últimos, aguardam-se, ansiosamente, os resultados do estudo SELECT, esperando-se que tragam respostas definitivas. Quanto ao Finasteride, persiste a dúvida quanto à promoção, ou não, de tumores de alto grau, o que impede a sua aceitação e uso generalizado.

Bibliografia

Andriole G., Bostwick D. et al: "The effects of 5alpha-reductase inhibitors on the natural history, detection and grading of prostate cancer: current state of knowledge."; *Urology* 2005 Dec; 174 (6): 2098-104

Chan JM, Gann PH et al: "Role of diet in prostate cancer development and progression"; *J Clin Oncol.* 2005 Nov 10; 23(32): 8152-60

Djavan B, Zlotta A et al: "Chemotherapeutic prevention studies of prostate cancer"; *J Urol.* 2004 Feb; 171 (2Pt 2): S10-3; discussion S13-4

Fleshner N, Al Azab R.: "Prostate cancer: chemoprevention update 2005"; *Can J Urol* 2005 Jun; 12 Suppl 2:2-4

Fraser ML, Lee AH et al: "Lycopene and prostate cancer: emerging evidence"; *Expert Rev Anticancer Ther.* 2005 Oct; 5(5):847-54

Fujimoto N, Chang C et al: "Can we prevent prostate cancer? Rationale and current status of prostate cancer chemoprevention"; *Urol Int.* 2005; 74(4):289-97

Fujimoto N, Nomura M, Matsumoto T.: "Current and future status of prostate cancer chemoprevention"; *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006 Jan-, 6(1):59-71

Gao X, LaValley MP et al: "Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis"; *J Nat Cancer Inst.* 2005 Dec 7;97(23):1768-77

Gomella LG: "Chemoprevention using dutasteride: the REDUCE trial"; *Curr Opin Urol.* 2005 Jan; 15(1):29-32

Hoenjet K, Dagnelie P et al: "Effect of a Nutritional Supplement Containing Vitamin E, Selenium, Vitamin C and Coenzyme Q10 on serum PSA in patients with hormonally untreated carcinoma of the prostate: A randomized placebo controlled study"; *European Urology* 47 (2005) 433-440

Klein EA, Thompson IM et al: "Select: the selenium and vitamin E cancer prevention trial"; *Urol Oncol.* 2003 Jan-Feb; 21 (1): 59-65

Klein EA, Thompson IM: "Update on chemoprevention of prostate cancer."; *Curr Opin Urol.* 2004 May; 14(3): 143-9

Klein EA.: "Chemoprevention of prostate cancer"; *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005 Apr; 54(1):1-10

Lieberman R, Nelson WG et al: "Executive summary of the National Cancer Institute Workshop: Highlights and recommendations."; *Urology* 2001 Apr; 57 (4 Suppl 1): 4-27

Lotan Y, Cadeddu JA et al: "Implications of the prostate cancer prevention trial: a decision analysis model of survival outcomes"; *J Urol.* 2005 Oct; 174(4 Pt 1):1293-4

Pereg D, Lishner M.: "Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention and treatment of cancer"; *J Intern Med.* 2005 Aug; 258(2):115-23

Ravindranath MH, Muthugounder S et al: "Anticancer therapeutic potential of soy isoflavone, genistein"; *Adv Exp Med Biol* 2004; 546: 121-65

Rayman MP: "Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action"; *Proc Nutr Soc.* 2005 Nov; 64(4): 527-42

Shukla S, Gupta S: "Dietary agents in the chemoprevention of prostate cancer"; *Nutr Cancer*, 2005; 53(1):18-32

Smith JA: "Estimated impact of the Prostate Cancer Prevention Trial on population mortality"; *Urol Oncol.* 2005 Nov-Dec; 23 (6): 463

Tavani A, Bertuccio P et al: "Dietary intake of calcium, vitamin D, phosphorus and the risk of prostate cancer"; *European Urology* 48 (2005) 27-33

Zeliadt Sb, Etzioni RD et al: "Lifetime implications and cost-effectiveness of using finasteride to prevent prostate cancer"; *Am J Med* 2005 Aug; 118 (8): 850-7